

## OPIS PRZYPADKU / CASE REPORT

# Chory po zawale serca jako pierwszej manifestacji zespołu antyfosfolipidowego — leczenie rivaroksabanem

A male patient with myocardial infarction as a first manifestation of antiphospholipid syndrome — treatment with rivaroxaban

Agata Bryk<sup>1, 2</sup>, Anetta Undas<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Kardiologii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

<sup>2</sup>Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

## Streszczenie

Dane o skuteczności doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) w zespole antyfosfolipidowym (APS) nie są jednoznaczne. Poniżej przedstawiono przypadek 34-letniego pacjenta, który przeżył zawał serca w wieku 25 lat, leczony zachowawczo, wówczas wiązany z nadciśnieniem tętniczym, paleniem tytoniu, hipercholesterolemią i nadwagą. W badaniach laboratoryjnych po raz pierwszy zaobserwowano wtedy wydłużony czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji (aPTT). W wieku 32 lat pacjent doświadczył incydentu dystalnej zakrzepicy kończyny dolnej lewej i udaru niedokrwiennego mózgu. Podjęto diagnostykę wydłużonego aPTT. Wykonano badania w kierunku APS, potwierdzając dodatni wynik antykoagulantu tocznia, podwyższone stężenia przeciwciał antykardiolipinowych oraz przeciwciał przeciwko  $\beta$ -2-glikoproteinie I w klasie IgG. Wdrożono terapię przeciwkrzepliwą warfaryną. Wobec niedogodności dotyczących kontroli międzynarodowego współczynnika znormalizowanego w styczniu 2015 r. włączono rivaroksaban w dawce 20 mg dziennie. W ciągu 15-miesięcznej terapii nie zaobserwowano nawrotów incydentów zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym i żylnym. Ten przypadek potwierdza, że pacjenci z incydem zakrzepicy tętniczej w przebiegu APS mogą odnieść korzyści ze stosowania NOAC. Ponadto dostarcza informacji, że zawał serca powinien być wskazaniem do diagnostyki trombofilii u chorych poniżej 50. rż., a zwłaszcza poniżej 30. rż., nawet jeśli obserwuje się tradycyjne czynniki ryzyka miażdżycy. Kolejne incydenty zakrzepowe po zawale serca, szczególnie bez zwężeń w tętnicach nasierdziowych, powinny skłonić do poszukiwania zwłaszcza nabytej trombofilii w postaci APS, który predysponuje do żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych i udaru niedokrwiennego mózgu.

**Słowa kluczowe:** rivaroksaban, zespół antyfosfolipidowy, zawał serca, zakrzepica żylna

## Abstract

Data on the efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) in the antiphospholipid syndrome (APS) are not clear. We present a case of a male patient aged 34 years with a history of myocardial infarction at the age of 25 treated conservatively, at that time associated with the risk factors including arterial hypertension, cigarette smoking, hypercholesterolaemia, and overweight. The notable laboratory finding observed for the first time was prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT). At the age of 32 the patient experienced left-sided distal thrombosis of the lower limb and ischaemic stroke. The prolonged aPTT was further evaluated. APS testing was performed revealing the positive lupus anticoagulant, elevated anticardiolipin IgG antibodies and  $\beta$ -2-glycoprotein I IgG antibodies. Anticoagulant therapy with warfarin was initiated. Due to the disadvantages of the need for international normalised ratio monitoring, the treatment with rivaroxaban 20 mg daily was implemented according to the patient's preferences. The patient has been taking the rivaroxaban for 15 months and has not experienced the recurrent venous and arterial thromboembolism. This case confirms that patients with APS who experienced arterial thrombosis may benefit from treatment with NOAC. Moreover, it emphasises the need for thrombophilia

## Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Anetta Undas, Zakład Kardiologii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków, tel: +48 12 6143004, faks: +48 12 6142120, e-mail: mmundas@cyf-kr.edu.pl

Suplement: Copyright © „Via Medica sp. z o.o.” sp.k. 2016

screening in patients aged 50 years and younger following the myocardial infarction, especially below 30 years even in the presence of cardiovascular risk factors. Recurrent thrombotic events following myocardial infarction, especially in the absence of coronary artery stenosis, should prompt search for acquired thrombophilia, especially APS, which predisposes to venous thromboembolism and ischaemic stroke.

**Key words:** rivaroxaban, antiphospholipid syndrome, myocardial infarction, venous thrombosis

Kardiologia Polska 2016; 74, supl. III: 19–22

## WSTĘP

Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) w osoczu, czyli antykoagulantu tocznia (LA), przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) oraz przeciwciał przeciw  $\beta$ -2-glikoproteinie I ( $\beta_2$ GPI), wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) i zakrzepicy tętniczej. Typowe kliniczne manifestacje to: zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub napady przemijającego niedokrwienia mózgu oraz niepowodzenia położnicze. U pacjentów z rozpoznaniem zespołu antyfosfolipidowego (APS) po pierwszym epizodzie VTE zaleca się przewlekłą antykoagulację, która przez 50 ostatnich lat najczęściej była prowadzona za pomocą antagonistów witaminy K (VKA) z docelową wartością międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wynoszącą 2,0–3,0 do końca życia. Dotychczas nie rozstrzygnięto jednoznacznie, czy stwierdzenie aPL u chorego po zawale serca lub tylko niedokrwieniu mózgu jest wskazaniem do zastosowania przewlekłej antykoagulacji. Obecnie u pacjentów z migotaniem przedsionków i VTE powszechnie zamiast VKA stosuje się doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC), które w porównaniu z VKA cechują się przewidywalną farmakodynamiką, nielicznymi interakcjami lekowymi, brakiem wpływu diety na działanie oraz brakiem potrzeby monitorowania laboratoryjnego antykoagulacji [1]. Wyniki badania EINSTEIN (*The Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis*) wykazały, że rivaroksaban jest równie skuteczny jak enoksaparyna z warfaryną w leczeniu ostrych epizodów VTE i znacznie skuteczniejszy w zmniejszaniu częstości nawrotów VTE przy przedłużeniu leczenia do ponad 6–12 miesięcy, przy małym ryzyku poważnych krwawień [2]. Terapia APS za pomocą NOAC, którą często stosuje się w praktyce, jest jeszcze wciąż badana. Poniżej przedstawiono nietypowy przypadek młodego mężczyzny z rozpoznaniem APS manifestującym się zakrzepicą tętniczą i żylną, który odniósł korzyści z leczenia NOAC.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjent, obecnie 34-letni, przebył zawał serca bez uniesienia odcinka ST ściany przedniej w wieku 25 lat. W koronarografii nie uwidoczniło istotnych zwężeń tętnic nasierdżiowych ani materiału zatorowego. W echokardiografii wykonanej

przed wypisaniem ze szpitala nie stwierdzono zaburzeń kurczliwości lewej komory ani istotnych hemodynamicznych wad zastawkowych; grubość ścian lewej komory była prawidłowa. Pacjent był leczony kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem przez miesiąc, a następnie tiklopidyną przez 3 miesiące. Chory stosował także heparynę drobnocząsteczkową w dawce 80 mg raz dziennie, podskórnie przez miesiąc. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u tego pacjenta obejmowały: nadciśnienie tętnicze rozpoznane w czasie hospitalizacji (wartości do 170/100 mm Hg), nikotynizm (10 paczkołat, palenie 15 papierosów dziennie), hipercholesterolemię (cholesterol całkowity: 6 mmol/l, cholesterol frakcji LDL: 4,4 mmol/l) oraz nadwagę (wskaźnik masy ciała: 29 kg/m<sup>2</sup>). Wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych był niecharakterystyczny. W czasie hospitalizacji zaobserwowano wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) do 45 s (norma: < 40 s), ale diagnostyki nie pogłębiono. Pacjent przewlekłe stosował kwas acetylosalicylowy i amlodipinę. Po 8 latach od zawału wystąpił u chorego incydent dystalnej zakrzepicy kończyny dolnej lewej spowodowanej długą podróżą samochodem, ale nie został udokumentowany w badaniu ultrasonograficznym; pacjenta leczono enoksaparyną w dawce 100 mg na dobę podskórnie przez 4 tygodnie, uzyskując pełne ustąpienie bólu i obrzęku podudzia. Po 6 miesiącach, w styczniu 2014 r., doszło do groźnego incydentu neurologicznego z utratą przytomności i mimowolnymi ruchami kończyny górnej lewej z następowymi zaburzeniami świadomości po wybudzeniu. W czasie hospitalizacji na Oddziale Neurologii nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu elektroencefalograficznym wykonanym z powodu podejrzenia padaczki. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego mózgu uwidoczniło pojedyncze ognisko niedokrwiennej gliozy. Pacjent deklarował sporadyczne palenie tytoniu. Ciśnienie krwi nie przekraczało 150/90 mm Hg. W terapii stosowano beta-adrenolityk, inhibitor konwertazy angiotensyny, statynę i kwas acetylosalicylowy. W czasie dalszej obserwacji nie dochodziło do nawrotów objawów neurologicznych, a u pacjenta nie stwierdzono deficytów neurologicznych. U pacjenta zanotowano wydłużenie aPTT do 60 s przy niestosowaniu heparyny niefrakcjonowanej. Rozpoznano u chorego udar niedokrwienny i skierowano do Poradni Zaburzeń Krzepnięcia Szpitala im. Jana Pawła II w Krakowie z podejrzeniem APS. Półtora miesiąca po

incydencie wartości D-dimerów i czas protrombinowy były prawidłowe (12,8 s). Potwierdzono samoistne wydłużenie aPTT (62,6 s). Wykonano pełną diagnostykę w kierunku APS. Wynik LA w teście czasu krzepnięcia aktywowanego jadem żmii Russella był wątpliwy. Zaobserwowano podwyższone stężenia przeciwciał przeciwko  $\beta_2$ GPI w klasie IgG wynoszące 35,99 SGU (norma: < 15,7 SGU) oraz wysokie stężenia aCL w klasie IgG wynoszące 108 GPL (norma: < 13,1 GPL) przy prawidłowych stężeniach aPL w klasie IgM, co wyraźnie wskazywało na APS. Nie stwierdzono obecności mutacji genu czynnika V Leiden i mutacji genu protrombiny G20210A oraz niedoboru antytrombiny, białka C i białka S. Wyniki badań podstawowych, w tym morfologia krwi, wskaźnik filtracji kłębuszkowej (115 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i oszacowany klirens kreatyniny wg wzoru Cockrofta-Gaulta (> 90 ml/min) były prawidłowe, poza lipidogramem nadal wskazującym znaczną hipercholesterolemię; pacjent przyznał się do niestosowania statyny z powodu dyskomfortu w jamie brzusznej i osłabienia, które wiązał z przyjmowaniem tego leku. W lutym 2014 r. wdrożono leczenie warfaryną. Zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami klasyfikacyjnymi APS [3] po 12 tygodniach potwierdzono dodatni LA (2,97; norma: < 1,2) oraz obecność podwyższonych stężeń aPL w klasie IgG, a tym samym rozpoznanie APS. Oznaczono także przeciwciała przeciwjądrowe, wykrywając przeciwciała w mianie 1:640 o typie świecenia ziarnistym i homogennym. Obecnie pacjent nie ma objawów tocznia rumieniowatego układowego lub innej choroby autoimmunologicznej, ale zalecono opiekę ambulatoryjną w Poradni Reumatologicznej.

W ciągu 12-miesięcznej terapii warfaryną przy dawkowaniu 8 mg i 6,5 mg na dobę w cyklach 2-dniowych (dawka tygodniowa 41,5 mg) nie zaobserwowano istotnych powikłań krwotocznych, a czas utrzymywania się przedziału terapeutycznego wyniósł 90% w ostatnich 6 miesiącach po ustaleniu dawki. Jednak wobec niedogodności dotyczącej kontroli INR w związku z wykonywaną pracą w styczniu 2015 r., zgodnie z preferencjami chorego, odstawiono warfarynę i włączono riwaroksaban w dawce 20 mg dziennie. W dniu podania pierwszej tabletki INR wynosił 2,2. Pacjent stosuje leczenie przeciwkrzepliwie dotychczas przez 15 miesięcy z dobrą tolerancją terapii, nie doświadczając nawrotu VTE ani istotnych krwawień.

## DYSKUSJA

W przedstawionym przypadku w badaniach laboratoryjnych zaobserwowano izolowane wydłużenie aPTT. Jest ono wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki koagulologicznej i może być spowodowane, po wykluczeniu błędów przedlaboratoryjnych, hemofilii, anomalii Hagemana i stosowania heparyny, obecnością LA będącego jednym z laboratoryjnych kryteriów diagnostycznych APS. Wydłużony aPTT obserwuje się u ok. 30% chorych z APS.

Powodem wdrożenia terapii NOAC w przypadku opisanego pacjenta były niedogodności związane z koniecznością kontroli INR w trakcie terapii warfaryną. Dane na temat skuteczności stosowania NOAC w APS nie są jednoznaczne. W wieloośrodkowym francuskim badaniu kohortowym, w którym przez 19 miesięcy obserwowano 26 pacjentów leczonych riwaroksabanem lub dabigatranem, zarejestrowano tylko jeden nawrót VTE w postaci mikroangiopatii skórnej [4]. Sciascia i wsp. [5] nie stwierdzili ani jednego nawrotu zakrzepicy, stosując NOAC u 35 pacjentów z APS po epizodach VTE. Win i wsp. [6] przedstawili przypadki 2 chorych z APS z nawrotem VTE podczas leczenia riwaroksabanem oraz przypadek niedokrwienia mózgu podczas leczenia dabigatranem. Analiza 12 kolejnych chorych z rozpoznaniem APS z 2015 r., leczonych w ośrodku, w którym pracują autorzy niniejszego artykułu, wskazuje, że większość osób może bezpiecznie stosować riwaroksaban, ponieważ tylko u 2 pacjentów z potrójnie dodatnim APS oraz ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną (tj. toczniem rumieniowatym) doszło do nawrotu zakrzepicy żyłnej po 2 i 5 miesiącach od wprowadzenia nowego leku [7]. Signorelli i wsp. [8] zasugerowali, że grupę wysokiego ryzyka zakrzepowego stanowią pacjenci z APS i wcześniejszymi manifestacjami zakrzepicy tętniczej oraz chorzy z potrójnie dodatnim APS. W przypadku opisanego pacjenta w ciągu 15 miesięcy terapii riwaroksabanem nie zaobserwowano nawrotów incydentów zakrzepowo-zatorowych. Niniejszy przypadek pokazuje, że pacjenci z rozpoznaniem APS manifestującym się zakrzepicą tętniczą i żylną mogą być skutecznie leczeni riwaroksabanem. Wątpliwości co do skuteczności riwaroksabanu w APS zmniejszą zapewne wyniki randomizowanego badania RAPS (*Rivaroxaban in Antiphospholipid Syndrome*).

Przedstawiony przypadek pokazuje rzadką manifestację APS, jaką jest zawał serca w młodym wieku, przy braku istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Stany nadkrzepliwości (trombofilie), zwłaszcza APS, mogą być przyczyną zawału serca mimo współistnienia u młodej osoby kilku znanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, z paleniem tytoniu na czele. Zespół antyfosfolipidowy zwiększa ryzyko incydentów zakrzepowych w układzie tętniczym, na co wskazują np. badania Cervery i wsp. [9] przeprowadzone w grupie 1000 pacjentów z APS, w której drugą z kolei przyczyną zgonu po infekcjach bakteryjnych (21%) był zawał serca (19%). Stwierdzono, że pacjenci z aPL poddani przezskórnej interwencji wieńcowej częściej wymagają rewaskularyzacji i występuje u nich więcej ponownych epizodów sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej niż u osób bez tych przeciwciał [10]. Zawał serca jest kontrowersyjnym wskazaniem do diagnostyki trombofilii, którą jednak należy rozważyć u chorych poniżej 50. rż., a zwłaszcza poniżej 30. rż. Kolejne incydenty zakrzepowe po zawale serca, szczególnie bez zwężeń w tętnicach nasierdziowych, powinny skłonić do poszukiwania zwłaszcza

nabytej trombofilii w postaci APS, w przebiegu której istnieje duże ryzyko wystąpienia VTE i udaru niedokrwiennego mózgu. Optymalnym czasem na diagnostykę trombofilii jest 3–6 miesięcy po incydencie zakrzepowym.

### WNIOSKI

Przedstawiony przypadek wskazuje, że pacjenci z rozpoznaniem APS z incydentami zakrzepicy tętniczej mogą odnieść korzyści z leczenia NOAC, w tym rivaroksabanem, jeśli preferują wygodniejszą formę terapii lub stosowanie VKA wiązało się z powikłaniami czy niestabilną antykoagulacją. W diagnostyce chorych po zawale serca należy uwzględnić APS, zwłaszcza gdy obserwuje się izolowane wydłużenie aPTT bez powikłań krwotocznych, a na pewno wówczas, gdy incydent powtórzy się lub pojawi się w innym naczyniu żylnym lub tętniczym.

**Konflikt interesów:** A. Undas otrzymała wynagrodzenia za wykłady od firm produkujących NOAC w tym od firmy Bayer; A. Bryk nie zgłasza konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

- Undas A, Pasierski T, Windyga J, Crowther M. Practical aspects of new oral anticoagulant use in atrial fibrillation. *Pol Arch Med Wewn*, 2014; 124: 124–135.
- Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1287–1297.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006; 4: 295–306.
- Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*, 2015; 14: 680–685.
- Sciascia S, Breen K, Hunt BJ. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015; 26: 476–477.
- Win K, Rodgers GM. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol*, 2014; 89: 1017.
- Son M, Wypasek E, Celinska-Lowenhoff M, Undas A. The use of rivaroxaban in patients with antiphospholipid syndrome: a series of 12 cases. *Thromb Res*, 2015; 135: 1035–1036.
- Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, Mariz HA, Levy RA. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases. *Clin Rheumatol*, 2016; 35: 801–805.
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 1428–1432.
- Perl L, Netzer A, Rechavia E et al. Long-term outcome of patients with antiphospholipid syndrome who undergo percutaneous coronary intervention. *Cardiology*, 2012; 122: 76–82.